Aus dem physiologischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Professor Dr. F. Verzár)

Die nicht-ultrafiltrierbare Fraktion des Kaliums im Blutserum normaler und adrenalektomierter Tiere

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

GUSTAV ROTHSCHILD
aus
ROTTWEIL a. N.
(Württemberg)

Basel 1939
Verlag Otto Fritz Knobel, Dornach

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von Herrn Professor Dr. F. Verzár

Tag der Promotion: 23. Dezember 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über den Zustand des Kaliums im Blutserum des normalen, menschlichen und tierischen Organismus liegen viele Forschungsarbeiten vor. Die Existenz zweier verschiedener Zustandsformen des Serumkaliums, einer freien, ionisierten und einer gebundenen Form, wurde durch diese Arbeiten sehr wahrscheinlich gemacht, doch sind die von den einzelnen Forschern erzielten Resultate untereinander noch zu verschieden, um von einer einheitlichen Auffassung in dieser Frage sprechen zu können. Andererseits wurde in vielfachen Beobachtungen festgestellt, daß bei Addison-Kranken und bei adrenalektomierten Tieren der K-Gehalt des Serums stark erhöht ist. Es erschien nun von Interesse, einerseits die Angaben über das Verhalten des Serumkaliums normaler Tiere nachzuprüfen und andererseits zu untersuchen, wie sich der im Zustand der Nebennieren-Insuffizienz erhöhte K-Gehalt des Blutes auf die beiden Fraktionen des freien und des gebundenen Kaliums verteilt. Diese Aufgabe habe ich mir in der vorliegenden Arbeit gestellt.

Bevor jedoch von den hierzu ausgeführten Versuchen die Rede sein wird, soll eine kurze Übersicht über die Ergebnisse bisheriger Forschungen und die Entwicklung der dabei verwendeten Methodik gegeben werden.

Die Technik, mit der die Untersuchungen über die Verteilung und den physikalisch-chemischen Zustand der Ionen im Blut bzw. Serum ausgeführt wurden, hat im Laufe der Jahrzehnte weitgehende Änderungen erfahren, die auch nicht ohne Einfluß auf die erhaltenen Resultate blieben. Als Erster unterscheidet wohl *Graham* (1850) [1] zwischen kolloidalen und kristalloiden Bestandteilen einer biologischen Flüssigkeit, und zwar trennt er die beiden mittels „Dialysation“ durch eine Pergamentmembran. Die von *Michaelis* und *Rona* (1908) [2] eingeführte Methode der Kompensationsdialyse trug schon der Möglichkeit Rechnung, daß gewisse Substanzen im Blutserum (sie untersuchten zunächst nur die Verhältnisse für den Blutzucker) sowohl in kolloidaler wie in kristalloider Form vorkommen könnten. Der Hauptnachteil dieser Methode war,

daß bei der langen, zur Erreichung des Gleichgewichts erforderlichen Zeit die Möglichkeit einer Zersetzung der untersuchten biologischen Flüssigkeiten nicht ausgeschlossen werden konnte. Die erste Erwähnung der Möglichkeit, daß auch die im Serum enthaltenen Ionen eine andere Zustandsform als die der echten Lösung haben könnten, findet sich bei *Rona* und *Takahashi* (1911) [3]. Diese untersuchten Kompensations-Dialysate auf Ca und fanden 22—35 % weniger von diesem Ion im Dialysat als im Ausgangsserum. Sie vermuteten deshalb, daß „eine Bindung des Ca an die Serum-Eiweißkörper anzunehmen" sei.

Um unter physiologischeren Verhältnissen zu arbeiten und das Serum keinen Veränderungen in vitro auszusetzen, schlugen *Abel* und *Turner* (1913) [4] die Methode der Vividiffusion vor, bei der in den Kreislauf lebender Tiere (mit hirudinisiertem bezw. heparinisiertem Blut) Dialysenmembranen eingeschaltet werden. *Mestrezat* und *Ledebt* (1921) [5] versuchten eine Kompensationsdialyse in vivo dadurch zu erreichen, daß sie Kollodion-Säcke mit einer $\frac{3}{4}$-Füllung von 5 ‰iger Kochsalzlösung steril in die Bauchhöhle von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen einbrachten und nach einiger Zeit die Ionen-Konzentration in diesen Dialyse-Säcken mit der des Carotisblutes der betreffenden Tiere verglichen. (Das Kalium wurde bei diesen Versuchen nicht analysiert.) Die Versuche ähnlicher Art, die *Mestrezat, Girard* und *Morax* (1922) [6] mit der lebenden Kaninchen-Cornea als Membran ausführten, litten darunter, daß diese Membran für Anionen durchlässiger ist, als für Kationen. *Rona, Haurowitz* und *Petow* (1924) [7] kommen für Rinderserum, das sie mit der von ihnen vorgeschlagenen Kompensations - Schnelldialyse untersuchten, zu dem Schluß, daß „das gesamte Kalium als dialysierbar angesehen werden" müsse. Eine in-vivo-Kompensationsdialyse erreichen *Greene* und *Power* (1929, 1931) [8] durch Einschalten von Dialysemembranen in den Kreislauf lebender Tiere nach dem Abel-Turner'schen Vorbild. Sie finden als Mittelwerte von 15 Versuchen: für Na 11 %, für Ca und Mg 35—45 % und für K 24 % nichtdiffusiblen Anteil, den sie als eiweißgebunden bezeichnen, und stellen u. a. auch fest, daß zwischen den Resultaten der in-vivo- und der in-vitro-Dialyse kein wesentlicher Unterschied bestehe, wenn man bei letzterer die Dauer der Dialyse und die H-Ionen-Konzentration beachte. Entsprechende Zahlen (nämlich etwa 25 % für K) fanden *Greene, Bollman, Keith* und *Wakefield* (1931) [9] beim Vergleich von Transsudaten (Ascites) vom Menschen mit den entsprechenden Serumwerten, woraus sie schließen, daß bei der Ent-

stehung dieser Flüssigkeiten die selben physikalisch-chemischen Gesetze zu herrschen scheinen, wie bei der in-vivo-Kompensations-Dialyse.

Aus dem Bestreben heraus, die Dialyse zu beschleunigen, entstand die erste Ultrafiltration durch *Martin* (1896) [10], der durch Pasteur-Chamberland-Kerzen, die mit einer Gelatine- bezw. Kieselsäureschicht überzogen waren, filtrierte. Die Bezeichnung „Ultrafiltration" wurde diesem Prozeß jedoch erst später, durch *Bechhold* (1907) [11] gegeben, der sich auch als Erster eingehend mit dem Studium der Porendurchlässigkeit von Filtermembranen befaßte. Die Verbesserungen der Technik der Ultrafiltration öffneten dieser Untersuchungsmethode immer weitere Möglichkeiten, obwohl auch heute noch das Ziel, nämlich eine Membran mit konstanter, definierter Porengröße, nicht erreicht ist. Gegenüber den Dialyse-Verfahren bietet die Ultrafiltration den Vorteil, daß, abgesehen von der größeren Geschwindigkeit, keine Außenflüssigkeit nötig ist; denn, mag man diese Außenflüssigkeit noch so sehr dem physiologischen Milieu anpassen, die Gefahr, daß das eine oder andere Gleichgewicht des zu untersuchenden, biologischen Substrates gestört werde, ist kaum zu umgehen.

Cushny (1919/20) [12], der erstmalig das Ultrafiltrationsverfahren auf Blutserum (Rinderserum) anwandte, findet das Ca und das Mg im Filtrat vermindert, die übrigen von ihm untersuchten Ionen unverändert; aber, wie er selbst beschreibt, fing das Serum nach 24 Stunden an, sich zu trüben und zu zersetzen; in seinen Versuchen war es aber bis zu 44 Stunden lang im Gebrauch. Auch sind bei der großen filtrierenden Fläche (Kollodionsäcke) und der Nichtberücksichtigung der verschiedenen Membranfehler - Möglichkeiten Irrtümer nicht auszuschließen. *Neuhausen* und *Pincus* (1923) [13] fanden bei Ultrafiltration von Schweine- und Menschenserum mit 120—180 mm Hg Überdruck Werte, die, innerhalb der Fehlergrenzen der Analysenmethode, auf eine völlige oder fast vollständige Ultrafiltrierbarkeit des Serum-Kaliums schließen lassen. Auch für die Ionen Cl, P und Na wird die Existenz einer nichtultrafiltrierbaren Fraktion geleugnet und nur für das Ca eine solche von 30—50 % gefunden. *Richter-Quittner* (1921, 1924) erhielt zuerst bei Ultrafiltration von normalem und pathologischem menschlichem Serum durch den Apparat von Zsigmondy-Haen zwischen 25 % und 64 % nichtultrafiltrables Kalium [14]. Die angegebenen Normalwerte des Serumkaliums (50—80 mg%) liegen aber so weit über den allgemein bekannten, daß schon dieser Umstand den Verdacht auf irgend einen technischen Fehler hätte erwecken müssen. Bei einer

Wiederholung ihrer Versuche [15] mit dem Giemsa-Hirth-Ultrafilter-Apparat fand diese Autorin dann auch die üblichen Normal-Serum-Werte von 23—25 mg% K und leugnete das Vorhandensein einer nicht-ultrafiltrierbaren Fraktion desselben.

Nach den Arbeiten von *Rona, Haurowitz* und *Petow* (s. S. 2) und den beiden zuletzt genannten schien es also, wenigstens für das in den vorliegenden Untersuchungen interessierende Kalium, keine nicht-ionisierte Bindungsform im Serum zu geben. Dieses Ergebnis beruhte aber, wie *Augsberger* (1925) [16] in einer sehr durchdachten theoretischen Auseinandersetzung nachwies, auf der Nichtberücksichtigung verschiedener Faktoren, die bei den verwendeten Methoden der Kompensationsdialyse und der Ultrafiltration eine Rolle spielen. Es handelt sich dabei um die Membranadsorption, das Donnan-Gleichgewicht und um den sogenannten „nichtlösenden Raum", auf welche später einzugehen sein wird (s. S. 12). *Augsberger* berechnet, unter Anwendung der von ihm angegebenen Korrektionsformeln, daß bei der Arbeit von *Neuhausen* und *Pincus* etwa 11—13 % „kolloidgebundenes" Kalium vorhanden gewesen sein muß, bei der späteren Arbeit von *Richter-Quittner* etwa 12 % und bei den Ergebnissen von *Rona, Haurowitz* und *Petow* 8—19 % beim pH von 7,8. Für die Arbeit von *Rona* und *Petow* (1923) [17], in der der Einfluß verschiedener H-Ionen-Konzentrationen auf die Dialysierbarkeit der einzelnen Ionen untersucht wird, kommt er zum Schluß, daß „im sauren Gebiet eine komplexe K-Eiweißbindung so gut wie sichergestellt, im neutralen und leicht alkalischen noch Werte bis zu 12 %" vorhanden gewesen sein müßten.

Eine Ultrafiltration in vivo benützt *Brull* (1930) [18] in seinen Versuchen, in denen er, wie die weiter oben zitierten Autoren, in den Blutkreislauf lebender Tiere (sowie auch in den künstlichen Kreislauf von überlebenden Herz-Lungen- und Herz-Lungen - Nieren - Präparaten) Filter einschaltet, aber keine Außenflüssigkeit verwendet und eben dadurch die Bedingungen der Ultrafiltration herstellt. Er findet, unter Berücksichtigung der Überlegungen *Augsbergers*, für die Ionen P, Ca und Na nicht-ultrafiltrable Fraktionen von 10 % (Na) bis über 50 % (P), die er als colloidgebunden, bezw. einem „radical complexe" angehörig bezeichnet. Bei der Ultrafiltration von Rinderserum durch den Thiessen-Apparat bei 2 Atmosphären Überdruck findet *Scholtz* (1931) [19] nach der Augsberger'schen Formel einen kolloiden Anteil von 15—19 % des Gesamtkaliums.

Besondere Beachtung verdienen schließlich noch die Arbeiten von *Di Benedetto* (1933) [20] und von *Waelsch* und *Kittel* (1934) [21], weil sie mit einer von den vorhergehenden grundverschiedenen Technik an die Lösung des selben Problems herangehen. Erstere stellte mit Pferde- und Hunde-Serum die Elektrodialyse im Wernicke-Apparat bei einer langsam bis zu 440 V steigenden Spannung an und fand, daß die Kationen nie total aus dem (Serum enthaltenden) Mittelteil des Apparates herauswanderten, sondern im Durchschnitt 3 % des Na, 18 % des K und 37—45 % des Ca zurückblieben. Bei den Versuchen von *Waelsch* und *Kittel* wurde menschliches Serum (von Ulcus-, Hochdruck- und Lues-Kranken) im Fürth'schen Hochspannungsapparat bei 1000 V untersucht. Es wird festgestellt, daß während der 2—7 Minuten dauernden Versuchszeit „das K zum überwiegenden Teil (etwa 60 %) anodisch wandert". Dieser Befund führt die Autoren zu sehr interessanten Vermutungen über die Art der Bindung des K im Serum, von denen noch die Rede sein wird.

Die weitgehenden Divergenzen zwischen den hier genannten, von den einzelnen Forschern erzielten Resultaten können wohl zum größten Teil auf die Verschiedenheit der verwendeten Untersuchungsmethoden bezw. der ganzen Versuchsanordnung zurückgeführt werden.

Was nun die Bedeutung des Kaliums im Organismus betrifft, so geht diese schon daraus hervor, daß die Verteilung dieses Ions auf Gewebe und Blutserum unter gewissen physiologischen und pathologischen Bedingungen bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. So nimmt z. B. im normalen Organismus bei Muskelarbeit das Kalium im Muskelgewebe ab, während seine Konzentration im Serum ansteigt (*Mitchel* und *Wilson* (1921) [22], *Stenton* (1923) [23], *Ernst* und Mitarbeiter (1928, 1934) [24], *Fenn* (1936, 1938) [25], *Croxatto* (1938) [26], *Beznák* und Mitarbeiter (1938) [27]). Auch wird der Blutkaliumspiegel durch die Hormone und das vegetative Nervensystem wesentlich beeinflußt, wie *Bachromejew* (1933) [28] nachwies. Der Mechanismus dieser neurovegetativen Steuerung wurde von *Houssay, Marenzi* und *Gerschman* (1937) [29] eingehend studiert, wobei Bachromejew's Resultate im Wesentlichen bestätigt wurden. Besonders wichtig erscheint die Beeinflussung des Serumkaliums durch das Adrenalin. *D'Silva* (1934, 1936, 1937) [30] zeigte, daß Adrenalin-Injektionen ganz spezifisch zu einem K-Anstieg führen, wobei das zuschüssige K aus der Leber stammen müsse, da sogar bei der isolierten Leber die selbe Wirkung eintritt, nach Ausschalten der Leber aus dem

Kreislauf aber der Adrenalin-Effekt ausbleibt. Diese Befunde wurden durch *Marenzi* und *Gerschman* (1935, 1937) [31], sowie durch *Schwarz* (1935) [32] bestätigt, wobei außerdem festgestellt wurde, daß der Blutzucker parallel mit dem Kalium ansteigt. (Umgekehrt rufen, nach *Silvette, Britton* und *Kline* (1938) [33], Injektionen von Kaliumsalzen ebenfalls einen Anstieg des Zuckerspiegels hervor.) Bei Injektion von Insulin, sowohl im normalen Organismus (*Briggs, Koechig* und *Weber* (1923) [34], *Harrop* und *Benedict* (1924) [35]), wie bei spontanem oder experimentellem Diabetes (*Kerr* (1928) [36]), geht, zusammen mit dem Zuckerspiegel, die Kaliumkonzentration im Serum stark zurück. Die wahrscheinlich sehr komplexen Zusammenhänge zwischen Kalium und Blutzucker sind jedoch, wie wir sehen werden, noch weit davon entfernt, eine endgültige Abklärung gefunden zu haben.

Auf die Veränderungen, die der Kaliumspiegel in verschiedenen pathologischen Zuständen erfährt, soll hier nicht weiter eingegangen werden, weil es sich dabei meist nur um Auswirkungen der eben beschriebenen physiologischen Mechanismen handelt. (Hauptsächlich sind es Krankheitsbilder, die mit einer veränderten Muskelfunktion in Zusammenhang stehen, so die Tetanie und die Epilepsie, und andererseits verschiedene Formen von Paralysen.) Bei einem Krankheitsbild jedoch trat in letzter Zeit die Beteiligung des Kaliumstoffwechsels immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Es ist dies die Nebennieren-Insuffizienz, bei der, teilweise durch Forschungen der Physiologen, teilweise durch klinische Beobachtungen an Addison-Kranken, das regelmäßige Auftreten einer sehr starken Erhöhung des Blutkaliumspiegels festgestellt wurde.

Daß bei diesem pathologischen Zustand das Blutkalium bedeutend ansteigt, stellten meines Wissens zuerst *Baumann* und *Kurland* (1926) [37], sowie *Kerr* (1926) [38] fest. Erstere fanden, daß das Plasma-Kalium von 19,0 mg% (Mittelwert von 10 normalen Katzen) auf 28 mg% (Mittelwert von 11 beidseitig adrenalektomierten Katzen, ein Tag vor dem erwarteten Tod) anstieg. Allerdings gewannen sie das Blut durch Verblutenlassen aus der Carotis (und ein Aderlaß von auch nur 3 % des Körpergewichts ruft, wie später *Houssay, Marenzi* und *Gerschman* (loc. cit.) zeigten, schon einen starken und sofortigen K-Anstieg hervor). Die Autoren selbst halten übrigens in ihren Schlußfolgerungen die Na- und Cl-Abnahme für wesentlicher als den K-Anstieg. *Kerr* findet in der Insuffizienz sehr hohe K-Werte, gibt aber selbst an, daß wiederholte Blut-

entnahmen auch bei normalen Hunden das K von 25,35 mg% (sehr hoher Normalwert!) bis auf 58 mg% steigen lassen können. *Hastings* und *Compere* (1931) [39] erhalten ebenfalls einen sehr bedeutenden Anstieg: von durchschnittlich 11,7 mg% bei normalen Hunden, bis auf maximal 78 mg% bei adrenalektomierten. (Der Normalwert von 11,7 mg% liegt jedoch unter dem von anderen Forschern gefundenen.) Sie bemerken, daß ähnlich hohe K-Werte bei der künstlichen K-Vergiftung im praemortalen Stadium gefunden würden. Bei der menschlichen Nebennieren-Insuffizienz, dem morbus Addison, beobachteten *Marañon, Collazo, Barbudo* und *Torres* (1934) [40] praemortal Serumkaliumwerte bis zu 49,5 mg%, durchschnittlich 31,1 mg%. *Zwemer* und *Sullivan* (1934) [41] erhielten als Mittelwert von 22 Versuchen 34,7 mg%, in späteren Insuffizienz-Stadien höhere Werte. Zahlen der selben Größenordnung erhielten *Truszkowski* und *Zwemer* (1936) [42], die als Mittelwert von 19 normalen Katzen im Serum 20,2 mg% K fanden; nach einzeitig ausgeführter, bilateraler Adrenalektomie stieg das Kalium bis zu einem Maximum von durchschnittlich 36,4 mg% im Laufe des 3.—5. Tages (auch Werte von 44,4 mg% wurden in diesem Stadium beobachtet), fiel dann leicht ab, um schließlich praemortal nochmals einen starken Anstieg (bis zu 46,1 mg%) zu verzeichnen. Die durchschnittliche Überlebensdauer der Tiere betrug bei diesen Versuchen 10 Tage. Die Autoren haben auch beobachtet, daß bei mit Kalium vergifteten Katzen die Serum-Kalium-Werte bis zu 70 mg% steigen können.

Daß dieser von so vielen Autoren bestätigte Kalium-Anstieg nicht etwa nur auf einer Hemmung der Diurese beruht (obwohl die Niere sicher auch eine Rolle dabei spielt), geht aus den Versuchen von *Mc Kay, Bergman* und *Mc Kay* (1937) [43] hervor, die bei adrenalektomierten und zugleich nephrektomierten Ratten das Kalium etwa auf den selben Betrag ansteigen sahen, wie bei nur adrenalektomierten Tieren. Ferner auch aus der von *Winter, Gross* und *Ingram* (1938) [44] nachgewiesenen Tatsache, daß selbst Tiere mit Diabetes insipidus nach Adrenalektomie einen Anstieg des Blutkaliums aufweisen.

Einleuchtend ist es, daß, wie vielfach nachgewiesen wurde, durch Verabreichung von Nebennieren-Rinden-Extrakten auch das Symptom des Serumkalium-Anstiegs zum Verschwinden gebracht wird. Nun ist seit langem bekannt, daß die Beschaffenheit der Diät, besonders ihr Gehalt an K- und Na-Salzen, einen bedeutenden Einfluß auf die Überlebenszeit adrenalektomierter

Tiere ausübt. So stellten zum Beispiel *Allers, Nilson* und *Kendall* (1936) [45] die starke Toxizität speziell der Kalium-Salze für adrenalektomierte Hunde fest, und *Wilder* und Mitarbeiter (1936) [46] wiesen darauf hin, daß K-arme Diät für die Behandlung auch der menschlichen Nebennieren-Insuffizienz wichtig sei. Zusammenfassend bemerkt u. a. *Nilson* (1937) [47], daß man adrenalektomierte Hunde überhaupt ohne Nebennieren-Rinden-Extrakte am Leben und in guter Verfassung erhalten könne, wenn man ihnen eine kaliumarme, aber viel NaCl und Na-Citrat enthaltende Diät verabreiche. Dieser Forscher spricht auch die Überzeugung aus, daß von allen im Zustand der Nebennieren-Insuffizienz beobachteten Änderungen der Blutzusammensetzung einzig der Kalium-Anstieg konstant und charakteristisch sei. — Noch weiter gehen *Truszkowsky* und *Zwemer* (1936) [48], wenn sie sagen, so gut wie alle Symptome der Nebennieren-Insuffizienz seien auch bei normalen Tieren reproduzierbar, wenn man ihren Blutkaliumspiegel über mehrere Tage hin künstlich auf dem bei adrenalektomierten Tieren beobachteten Stand (nämlich 30—40 mg%) halte. Damit würde also der K-Anstieg für die Insuffizienz-Erscheinungen dieser Tiere causal verantwortlich gemacht. Andererseits vertritt *Verzár* (1939) [49] in einer umfassenden synthetischen Bearbeitung der einschlägigen Fragen die Ansicht, daß durch alle diese Versuche nur bewiesen werde, daß das Kalium irgendwie in der Stoffwechsel-Störung nach Adrenalektomie mit inbegriffen sei und somit sein Anstieg erst eine sekundäre Folge anderer abnormer Stoffwechselvorgänge darstelle. Die Ergebnisse neuerer Forschungen weisen auf einen solchen, tiefer greifenden, komplexen Zusammenhang zwischen diesen Erscheinungen hin.

Vergleicht man nun die weiter oben zitierte Gruppe von Untersuchungen, die sich mit der Bindungsform des Kaliums im Normalserum befassen, mit der Vielzahl von Arbeiten, in denen Erhöhungen des Serum-Kaliums — durch Nebennieren-Insuffizienz oder durch andere Mechanismen hervorgerufen — eine Rolle spielen, so drängt sich geradezu der Gedanke auf, die Verteilung des Kaliums auf ionisierten und „gebundenen" Anteil in einem solchen Zustande des erhöhten Blutkaliumspiegels zu untersuchen, wie die vorliegende Arbeit es sich zur Aufgabe gestellt hat.

Methodik.

Als Versuchstiere wurden Katzen und Hunde verwendet, die mindestens eine Woche vorher auf einer gleichbleibenden Normaldiät gehalten wurden. Die Blutentnahme für die Bestimmung der Normalwerte geschah, nach 24-stündigem Hungern, in Evipan-Narkose (0,8 ccm/kg 10 %iges Evipan intraperitoneal). Es wurde besonders darauf geachtet, daß die Injektion dem Tier vorsichtig, fast ohne daß es merkte was vorging, beigebracht wurde, um Erregungszustände zu vermeiden, die zu Adrenalin-Ausschüttung und in der Folge zu Kaliumanstieg im Serum führen würden. (Durch diesen Mechanismus würde sich vielleicht auch erklären, wieso *Cattel* und *Mc Keen* (1938) [50] nach einfacher Dial-Narkose einen K-Anstieg von über 100 % erhielten, während *Marenzi* und *Gerschman* (1933) [51] bei langdauernden Narkosen mit Äther, Chloroform, Chloralose und Morphin eher ein Absinken (von 15—46 %) konstatierten.) Das Blut (etwa 15 ccm) wurde mit paraffinierter Spritze aus der Arteria femoralis entnommen, in ebenfalls paraffinierte Zentrifugengläser geschüttet und bis zur Abscheidung des Serums im Eisschrank aufbewahrt. Dann wurde, nach kurzem, scharfem Zentrifugieren, das Serum abgehebert und wieder im Eisschrank gehalten. Die Verarbeitung des Serums geschah innerhalb höchstens 48 Stunden. (Daß auch längeres Stehen im Eisschrank die Verhältnisse der Ultrafiltrierbarkeit nicht verändert, wurde in einem Kontrollversuch mit Rinderserum nachgewiesen.) Unmittelbar an die Blutentnahme wurde, noch in der selben Narkose, die Exstirpation der ersten Nebenniere angeschlossen *). In zwei Fällen wurde das Blut für die Bestimmung der Normalwerte erst etwa zwei Wochen nach der Exstirpation der ersten Nebenniere entnommen, was jedoch ohne Einfluß auf die Resultate bleibt, da ja mit einer noch vorhandenen Nebenniere keine Insuffizienzerscheinungen auftreten. Nach der Exstirpation der einen Nebenniere wurden die Tiere mindestens 3 Wochen lang in Ruhe und bei normaler Kost gelassen, so daß sie sich vollständig von der Operation und der Blutentnahme erholten, die Operationswunde gut verheilte und die Tiere sich überhaupt wieder ganz wie normale verhielten. Nun erfolgte die Exstirpation der zweiten Nebenniere in Äthernarkose. Sehr wichtig ist es, die Tiere nach dieser gut zu versorgen, vor allem sie vor

*) An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor *F. Verzár* und Herrn Dr. *J. C. Somogyi* meinen besten Dank für die Ausführung der Operationen aussprechen.

Unterkühlung zu schützen. Hunde und Katzen überleben eine sauber ausgeführte Adrenalektomie um durchschnittlich 5—6 Tage. Die von mir verwendeten Tiere erholten sich meist rasch von der Operation und begannen am zweiten Tag wieder, ein wenig Nahrung anzunehmen. Es wurde abgewartet, bis sich deutliche Insuffizienzerscheinungen einstellten (Adynamie, Herzarrhythmie) und dann in Evipan- oder (wenn der Zustand der Tiere schon sehr schlecht war) in leichter Äther-Narkose aus der Arteria femoralis bzw. aus der Arteria carotis mittels paraffinierter Kanüle wiederum Blut entnommen, das dann wie oben beschrieben weiterbehandelt wurde.

Nach dem Tod der Tiere wurde durch eine genaue Autopsie jeweils die vollständige Abwesenheit beider Nebennieren festgestellt. Der übrige autoptische Befund entsprach den bei adrenalektomierten Tieren gewöhnlich anzutreffenden Veränderungen.

Die Kalium-Analyse im Serum und im Ultrafiltrat wurde nach der Kobaltnitrit-Methode von *Kramer* und *Tisdall* (1921) [52] durchgeführt, und zwar durch direkte Ausfällung aus dem Serum, ohne Veraschung. Kramer und Tisdall selbst hatten durch Parallel-Analysen festgestellt, daß die mit Veraschung und die durch direkte Ausfällung erhaltenen Werte praktisch identisch seien (Mittel aus 16 Analysen verascht = 19,8 mg%, Mittel aus 10 Analysen direkt = 19,6 mg%), aber aus ihren Zahlenreihen ist ersichtlich, daß bei der Veraschung mit einer fast dreimal größeren Fehlerstreuung zu rechnen ist. *Rona, Haurowitz* und *Petow* (loc. cit.), die ihr Material stets veraschten, stellen ausdrücklich fest, daß dadurch „der analytische Fehler zwar wesentlich erhöht wurde“ und nur durch eine große Zahl der Analysen dennoch eindeutige Schlußfolgerungen ermöglicht wurden. Aus eigenen Kontrollversuchen konnte ich ersehen, daß die Methode der direkten Ausfällung bei frischem Serum die selben Werte liefert, wie die Veraschung

(Beispiele: 13,76 mg% / 14,15 mg% } direkt und { 13,87 mg% / 14,53 mg% } verascht,

oder: 41,89 mg% / 42,52 mg% } direkt und { 42,28 mg% / 41,45 mg% } verascht,

wobei die Zahlenpaare jeweils zwei Parallelanalysen bedeuten).

Durch Serien-Analysen einer Lösung, die pro ccm 4 mäqu. Gew. KCl + 150 mäqu. Gew. NaCl und somit 15,64 mg% Kalium enthält (direkte Ausfällung), wurde der mittlere Feh-

ler nach der Formel $\pm\sqrt{\frac{\Sigma d^2_{1\ldots n}}{n-1}}$ berechnet; er betrug $\pm$ 0,28 mg% = $\pm$ 1,8 %. Rechnet man, wie üblich, mit der (über 98 % Sicherheit bietenden) doppelten Fehlerbreite, so beträgt diese in unserem Fall 1,12 mg% K = 7,2 %. (Für die Methode der Veraschung fand ich eine etwa doppelt so große Fehlerbreite.)

Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß die direkte Ausfällung aus dem Serum nur gelingt, wenn das Cobaltnitrit-Reagens wirklich vollständig von Stickoxyd-Dämpfen befreit ist (mittels Durchsaugen von, in vorgeschalteten Waschflaschen gereinigter Luft, mindestens 24 Stunden lang) und den von *Kramer* und *Tisdall* angegebenen pH-Wert von ungefähr 5,7 hat. Ferner konnte beobachtet werden, daß weniger Fehlerschwankungen auftreten, wenn man beim mehrmaligen Durchwaschen des zentrifugierten Niederschlages letzteren, entgegen den Angaben der Autoren, gut aufwirbelt, wobei allerdings vorsichtig vorgegangen werden muß, um Verluste durch Herausspritzen von Tropfen zu vermeiden, wie das auch *Somogyi* [56] bemerkte.

Der Genauigkeit halber wurden die untersuchten Mengen Serum und Ultrafiltrat nicht durch Pipettieren, sondern durch Einwägen in die Zentrifugenröhrchen abgemessen. Jede Analyse wurde an zwei Parallelproben ausgeführt; die daraus resultierenden Mittelwerte wurden verwendet.

Für die Ultrafiltration gelangte ein kleiner Apparat aus inoxydablem Stahl zur Verwendung, der gegenüber dem von der Membranfilter-Gesellschaft Göttingen gelieferten Modell mit Glasteilen verschiedene Verbesserungen aufweist, und in den kleine runde Kollodiumfilter der genannten Gesellschaft als Membran eingespannt werden konnten. Der Apparat wurde mehrfach daraufhin kontrolliert, ob er Kalium abgebe, mit negativem Resultat. Es wurde bei Zimmertemperatur mit 4—4,5 Atm. Überdruck ultrafiltriert und das Filtrat in einem (zwecks Vermeidung der Verdunstung dicht anschließenden) Zentrifugenröhrchen aufgefangen.

Die Membranfehler, die durch Membranadsorption und durch das in der Membran enthaltene Quellungswasser, das von den ersten Portionen Filtrat gewissermaßen „vor sich her geschoben“ wird, gegeben sind, glaubte ich vernachlässigen zu dürfen, zumal durch einen Austrocknungsversuch die in der filtrierenden Membranfläche enthaltene Wassermenge zu

nur 0,011 g bestimmt werden konnte, während bei den großen Filterflächen von *Giemsa* (1922) [53] z. B. mit 1 ccm Wasser zu rechnen war. Auch die Beeinflussung durch das Donnan-Gleichgewicht kommt hier in Wegfall, weil, wie unter anderen *Rona* und *Petow* (loc. cit.) nachgewiesen, „das K sich umgekehrt verhält, wie die Theorie von Donnan es verlangt" (im Gegensatz z. B. zum Ca).

Eine Störung des Gleichgewichts zwischen dem echtgelösten und dem kolloidgebundenen Anteil eines Elektrolyten ist bei der Ultrafiltration, wie schon *Burian* (1910) [54] ausführte, „äußerst unwahrscheinlich, da die zwischen den Eiweißmicellen befindliche Flüssigkeit bei der Ultrafiltration zwar an Menge abnimmt, nicht aber (prozentisch) an Kristalloiden verarmt und daher nicht einzusehen wäre, warum eine Abspaltung der an die Micellen gebundenen Kristalloide erfolgen sollte".

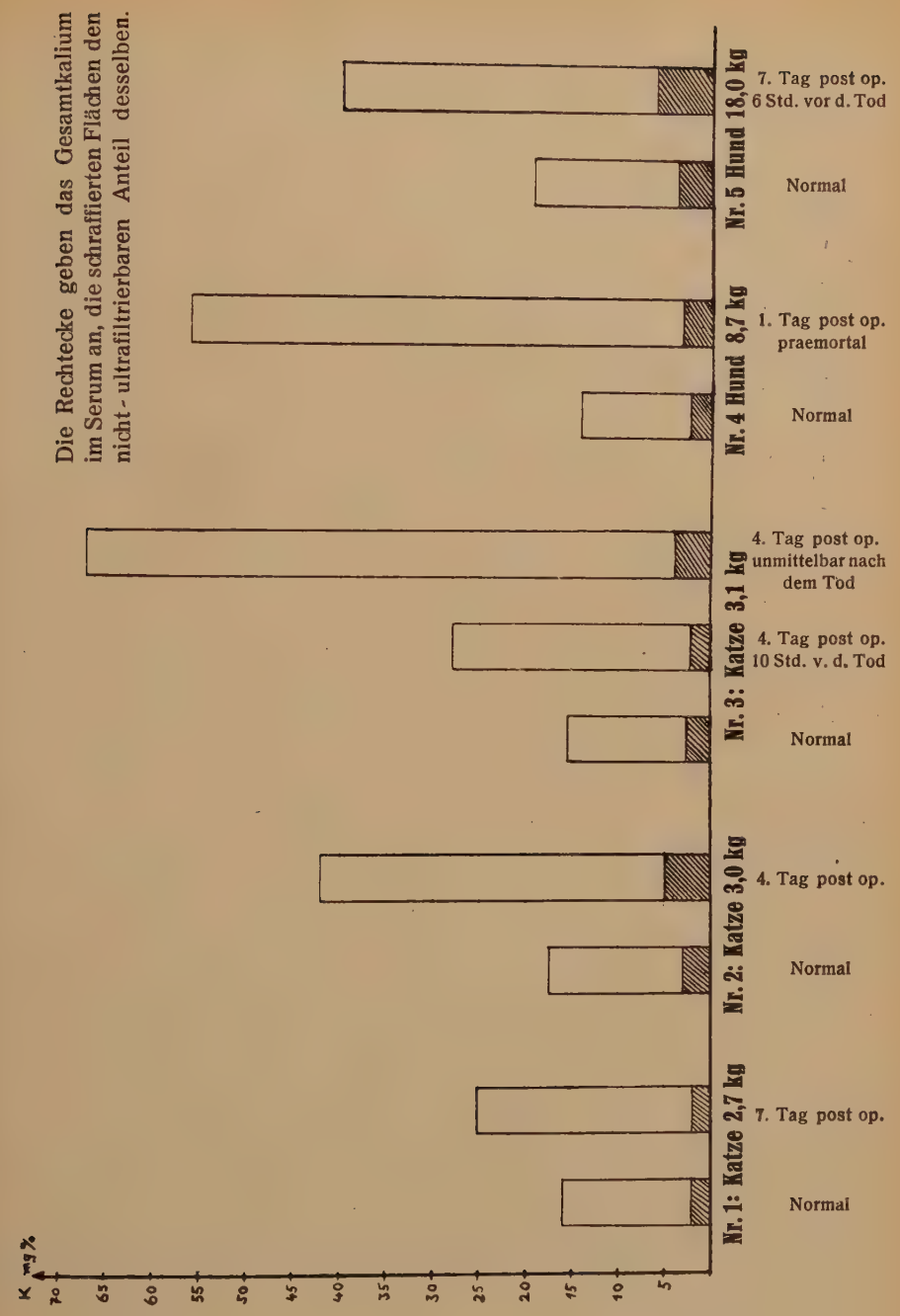
Bezüglich des „nichtlösenden Raumes" ist auf die Ausführungen in der schon zitierten Arbeit von *Augsberger* (loc.cit.) zu verweisen. Während man bisher annahm, daß wenn ein Elektrolyt im Filtrat gleiche Konzentration hat, wie im Serum selbst, dann sei er vollständig ionisiert darin enthalten, geht hingegen aus Augsberger's Überlegungen mit Sicherheit hervor, daß auch in diesem Fall so viel Prozente des Elektrolyten kolloidal gebunden sind, als der nichtlösende Raum in Prozenten des Gesamtvolumens ausmacht. Ferner heißt es dort: „Über die zahlenmäßige Größe des nichtlösenden Raumes liegen meines Wissens bisher nur die Angaben von *Polányi* (1920) [55] vor. Sie haben zwar mehr orientierenden Charakter, doch macht es für die . . . Anwendung . . . auf Serum keinen großen Unterschied, ob wir pro 1 % Eiweiß den nichtlösenden Raum zu 1,6 oder 1,8 %, das sind für das normale Serum mit seinen ca. 7 % Eiweiß ein nichtlösender Raum von 11 bzw. 13 %, rechnen. Daher wird man vorläufig auch für die gesamten Kationen des Serums einen nichtlösenden-Raum-Mittelwert von 12 % ansetzen dürfen, zumal ein dadurch begangener Fehler innerhalb der Grenzen der meisten Mikromethoden liegt". In den vorliegenden Versuchen wurde, unter Anwendung der Augsberger'schen Überlegungen, der nichtlösende Raum insofern berücksichtigt, als die gefundenen Kalium-Werte jeweils auf 100 g Serum und auf 7 Gewichtsprozent weniger (entsprechend dem Eiweißgehalt), also 93 g Ultrafiltrat umgerechnet wurden. Der dadurch begangene Fehler dürfte insofern nicht so sehr ins Gewicht fallen, als es sich ja hier hauptsächlich darum handelt, die Werte des Nor-

malserums mit denen des Serums adrenalektomierter Tiere zu vergleichen.

Als allgemeine Kontrolle der Methodik wurde schließlich noch folgender Zusatzversuch mit Schweineserum angestellt: Das Serum hatte einen K-Gehalt von 26,13 mg% und davon waren 2,05 mg% nicht ultrafiltrierbar (Mittelwert aus 2 Ultrafiltrationen). Durch Zusatz von 1 ccm einer 1,144 %igen KCl-Lösung zu 30 ccm Serum wurde dessen K - Gehalt um 19,01 mg% auf theoretisch 45,14 mg% erhöht; analytisch gefunden wurden 45,13 mg%. Bei neuerlicher Ultrafiltration ging der ganze Zusatz durchs Filter und wurde im Filtrat wiedergefunden, während der nichtultrafiltrierbare Anteil unverändert blieb (1,87 mg%, Mittelwert aus 3 Ultrafiltrationen).

Mit jedem von einer Blutentnahme stammenden Serum wurden mindestens zwei Ultrafiltrationen ausgeführt, so daß die im Folgenden angegebenen Werte jeweils die daraus sich ergebenden Mittelwerte darstellen. Die Filtermembranen wurden zu 4—5 Ultrafiltrationen verwendet, dann ausgeschieden. Zwischen einer Verwendung und der nächsten wurden sie (etwa 10—12 Stunden lang) in öfters gewechseltem destilliertem Wasser (mit Zusatz einer Kupfermünze wegen der oligodynamischen, antibakteriellen Wirkung) gewässert.

Versuchstier	Normal				Adrenalektomiert				Bemerkungen
	Gesamt-K im Serum mg%	K im Ultrafiltrat mg%	Nicht ultrafiltrables K mg%	Nicht ultrafiltrables K in % des Gesamt-K	Gesamt-K im Serum mg%	K im Ultrafiltrat mg%	Nicht ultrafiltrables K mg%	Nicht ultrafiltrables K in % des Gesamt-K	
Nr. 1: Katze ♀, 2,7 kg	15,94	13,92	2,02	12,7 %	25,11	23,22	1,89	7,5 %	7. Tag post operat., leichte Insuffizienz-Erscheinungen
Nr. 2: Katze ♂, 3,0 kg	17,45	14,57	2,88	16,5 %	42,20	37,31	4,89	11,6 %	4. Tag post operat., starke Insuffizienz-Erscheinungen
Nr. 3: Katze ♀, 3,1 kg	15,55	12,91	2,64	16,9 %	27,83	25,52	2,31	8,3 %	4. Tag post operat., 10 Std. vor dem Tod
					(67,14	63,32	3,82	5,7 %)	4. Tag post operat., unmittelbar nach dem Tod
Nr. 4: Hund ♂, 8,7 kg	14,08	11,75	2,33	16,5 %	55,86	52,89	2,97	5,3 %	1. Tag post operat., praemortal
Nr. 5: Hund ♂, 18,0 kg	19,26	15,62	3,64	18,9 %	39,74	33,82	5,92	14,9 %	7. Tag post operat., 6 Std. vor dem Tod
Mittelwerte:	**16,45**	**13,75**	**2,70**	**16,3 %**	**42,98**	**39,35**	**3,63**	**8,9 %**	


Die Rechtecke geben das Gesamtkalium im Serum an, die schraffierten Flächen den nicht-ultrafiltrierbaren Anteil desselben.
K mg%
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Nr. 1: Katze 2,7 kg
7. Tag post op.
Normal
Nr. 2: Katze 3,0 kg
4. Tag post op.
Normal
Nr. 3: Katze 3,1 kg
4. Tag post op. unmittelbar nach dem Tod
4. Tag post op. 10 Std. v. d. Tod
Normal
Nr. 4 Hund 8,7 kg
1. Tag post op. praemortal
Normal
Nr. 5 Hund 18,0 kg
7. Tag post op. 6 Std. vor d. Tod
Normal

Versuchs-Ergebnisse.

Aus der vorstehenden Tabelle und graphischen Darstellung über die Ergebnisse der an normalen und adrenalektomierten Katzen und Hunden ausgeführten Versuche ist ersichtlich:

1. Der bei Normaltieren gefundene Kaliumspiegel von 14—19 mg% (durchschnittlich 16,5 mg%) erhöht sich nach Adrenalektomie bedeutend und liegt mit durchschnittlich 43,0 mg% etwa 160 % über dem Ausgangswert.
2. Die nicht ultrafiltrierbare Fraktion des Serum-Kaliums beträgt bei normalen Tieren 12,7—18,9 % des Gesamtkaliums, durchschnittlich 16,3 % oder, in absoluten Zahlen ausgedrückt: 2,7 mg% von 16,5 mg% Gesamtkalium.
3. Bei denselben Tieren betrug nach Adrenalektomie der nichtultrafiltrierbare Anteil im Mittel 3,6 mg% von 43 mg% Gesamtkalium, also 8,9 %.
4. Unmittelbar vor dem Tod erreichte der Kaliumspiegel der Tiere Höchstwerte von 56—67 mg%.

Diskussion.

Die bei Normaltieren gefundenen Serumkaliumwerte von durchschnittlich 16,5 mg% entsprechen den von anderen Forschern beobachteten, oben zitierten Zahlen. Ebenso halten sich die Steigerungen des Kaliums nach Nebennieren-Exstirpation und die praemortalen Werte im Rahmen dessen, was durch frühere Forschungen gefunden worden war.

Die nicht ultrafiltrable Kaliumfraktion im Normalserum entspricht, mit 16,3 %, den Werten, die *Augsberger* (loc. cit.) aus den Arbeiten früherer Autoren berechnete und besonders den von *Scholtz* (loc. cit.) erhaltenen Resultaten, während andere Autoren eher höhere Werte angeben.

Daß im Serum adrenalektomierter Tiere prozentuell weniger (von 16,3 % auf 8,9 %. Mittelwerte) nicht-ultrafiltrables Kalium enthalten ist, beruht nicht auf einer wirklichen Abnahme desselben. Die absolute Größe der nicht-ultrafiltrablen Fraktion bleibt sich vielmehr annähernd gleich (die leichte Zunahme von 2,7 mg% auf 3,6 mg% liegt innerhalb der doppelten Fehlerbreite der Analysenmethode, siehe S. 10) und nur durch den starken Anstieg des Gesamtkaliums erscheint sie relativ (prozentual) verringert.

Somogyi (1939)[56] hat in einer gleichzeitig in diesem Institut ausgeführten, inzwischen veröffentlichten Arbeit

ebenfalls den Zustand des Serumkaliums bei normalen und adrenalektomierten Tieren untersucht, aber mit den Methoden der Dialyse und der Kataphorese. Bei den Dialyse-Versuchen, bei denen die Außenflüssigkeit (0,85 % NaCl-Lösung) alle 4 Stunden gewechselt wurde, ergab sich, daß bei normalen Tieren von 18,5—23,4 mg% Serumkalium im Mittel 3,5 mg% = 13,2 % nicht dialysierbar waren. Nach Adrenalektomie stieg das Serumkalium auf durchschnittlich 48,7 mg%; der nicht dialysierbare Anteil war noch 5 %, in absoluter Menge aber 2,3 mg%, also auch praktisch unverändert. Die Kataphorese-Versuche, die mit einem vereinfachten Modell des Landauer-Pauli'schen Apparates teilweise an den gleichen Sera wie die Dialysationen ausgeführt wurden, ergaben, daß bei Normalserum 18,4 % des Gesamtkaliums nicht kathodisch wandern, sondern zu 4,1 % zur Anode gehen und zu 14,3 % sich elektroneutral verhalten (Mittelwerte), während bei Serum von adrenalektomierten Tieren wiederum die Absolutmenge des nicht kathodisch wandernden Kaliums etwa gleich bleibt, der prozentuelle Anteil wegen des erhöhten Gesamtkaliums auf rund 10 % sinkt.

Übereinstimmend geht aus der vorliegenden Arbeit, wie aus den Versuchen *Somogyi*'s hervor, daß der Kaliumanstieg nach Adrenalektomie nicht auf Kosten des nicht-ultrafiltrierbaren, nicht dialysierbaren, nicht kathodisch wandernden Anteils, sondern in Form von ionisiertem, freiem Kalium erfolgt.

Damit ist natürlich noch nichts darüber gesagt, aus welchem Stoffwechselvorgang dieser Kaliumüberschuß herstammen könne, und auch die chemische Natur der Bindung des nicht-ionisierten Kaliums erhält dadurch keine weitere Klärung. Über diese beiden Fragen ist es bis heute nur möglich, Vermutungen anzustellen, da die diesbezüglichen Forschungen noch durchaus nicht abgeschlossen sind. Was das erstere Problem betrifft, so wird man wohl nicht fehlgehen, wenn man mit *Verzár* (1939)[49] an die Zusammenhänge zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Blutkalium denkt. Demnach würden durch den Cortinmangel in der Nebennieren-Insuffizienz die Vorgänge der oxydo-reduktiven Phosphorylierungen gestört, die Kohlehydrat-Bildung in den Geweben, vielleicht auf dem Umweg über die gestörte Phosphorylierung der Flavin-Enzyme, gehindert und dadurch Kalium aus der als wahrscheinlich anzunehmenden Hexose-Phosphorsäure-Bindung frei gesetzt und in die Blutbahn abgegeben. — Die Vermutung eines Zusammenhangs mit dem Kohlehydratstoffwechsel wurde

schon mehrfach auch von anderen Autoren ausgesprochen, so u. a. von *Waelsch* und *Kittel* (loc. cit.), denen zufolge man eine „Bindung des K im Serum . . . durch unbekannte Zwischenglieder an den Blutzucker" annehmen könnte, wobei „vielleicht an die Phosphor-Kohlehydrat-Verbindungen zu denken wäre". Wie gesagt, sind diese Forschungen noch zu sehr im Fluß, um Bestimmteres darüber aussagen zu können.

Zusammenfassung.

Es wurde bei Katzen und Hunden im Normalzustand und nach Adrenalektomie die Höhe des Kaliumspiegels im Blutserum festgestellt und mit Hilfe der Ultrafiltration untersucht, wieviel von diesem Kalium nicht ultrafiltrierbar (nicht ionisiert) ist. Die gefundenen Kaliumwerte für das Serum der Normaltiere sowie der Adrenalektomierten entsprechen den in früheren Forschungen anderer Autoren beschriebenen. Ebenso hält sich die nicht-ultrafiltrierbare Kaliumfraktion des Normalserums mit durchschnittlich 16,3 % auf der von anderen Forschern gefundenen Höhe. Beim Serum adrenalektomierter Tiere wird eine prozentuelle Abnahme des nicht-ultrafiltrierbaren Anteils festgestellt, der aber keine Abnahme des Absolutwertes desselben entspricht. Damit ist erwiesen, daß der Anstieg des Serum-Kaliums bei adrenalektomierten Tieren ganz auf das ionisierte, freie Kalium entfällt. Es wird auf die möglichen Zusammenhänge zwischen dem Kaliumanstieg bei Nebennieren-Insuffizienz und dem intermediären Kohlehydratstoffwechsel hingewiesen.

Herrn Professor Dr. *F. Verzár* möchte ich hier für die gütige Überlassung des Arbeitsthemas und des Materials, sowie für die freundliche Beratung und Kritik bei der Ausführung der Arbeit, meinen besten Dank aussprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Graham Th.*, Phil. Trans. 1850, *1*, 1.
2. *Michaelis L.* und *Rona P.*, Bioch. Z. 1908, *14*, 476.
3. *Rona P.* und *Takahashi D.*, Bioch. Z. 1911, *31*, 336.
4. *Abel L. G.* und *Turner H.*, J. of Pharmac. 1913, *5*, 275.
5. *Mestrezat W.* und *Ledebt S.*, C. R. Soc. Biol. 1921, *85*, 81.
6. *Mestrezat W.*, *Girard P.* und *Morax V.*, C. R. Soc. Biol. 1922, *87*, 144.
7. *Rona P.*, *Haurowitz F.* und *Petow H.*, Bioch. Z. 1924, *149*, 393.
8. *Greene C. H.* und *Power M. H.*, Am. J. of Phys. 1929, XIII. Congress und J. of Biol. Chem. 1931, *91*, 183.
9. *Greene C. H.*, *Bollman J. L.*, *Keith N. M.* und *Wakefield E. G.*, J. of Biol. Chem. 1931, *91*, 203.
10. *Martin C. J.*, J. of Physiol. 1896, *20*, 364.
11. *Bechhold H.*, Z. f. physik. Chem. 1907, *60*, 257.
12. *Cushny A. R.*, J. of Phys. 1919/20, *53*, 391.
13. *Neuhausen B. S.* und *Pincus J. B.*, J. of Biol. Chem. 1923, *57*, 99.
14. *Richter-Quittner M.*, Bioch. Z. 1921, *124*, 106 und 1921, *126*, 97.
15. *Richter-Quittner M.*, C. R. Soc. Biol. 1924, *91*, 594.
16. *Augsberger A.*, Erg. d. Physiol. 1925, *24*, 618.
17. *Rona P.* und *Petow H.*, Bioch. Z. 1923, *137*, 356.
18. *Brull L.*, Arch. int. Phys. 1930, *32*, 138.
19. *Scholtz H. G.*, Bioch. Z. 1931, *231*, 135.
20. *Di Benedetto E.*, C. R. Soc. Biol. 1933, *113*, 453.
21. *Waelsch H.* und *Kittel S.*, Kolloid Z. 1934, *66*, 200, und *68*, 342.
22. *Mitchel P. H.* und *Wilson J. W.*, J. Gen. Phys. 1921, *4*, 45.
23. *Stenton R. E.*, J. Gen. Phys. 1923, *5*, 461.
24. *Ernst E.* und Mitarbeiter, Pflüg. Arch. 1928, *220*, 655; 1934, *234*, 360 und 399.
25. *Fenn W. O.* und *Cobb D. M.*, Am. J. of Phys. 1936, *115*, 345 und Am. J. of Phys. 1938, *124*, 213.
26. *Croxatto H. R.*, Bol. de Educ. Fisica 1938, *4*, 678 und Rev. Med. Chile 1938, *66*, 599.
27. *Beznák A. B. L.* und Mitarbeiter, XVI. Internat. Phys. Congress 1938, 306.
28. *Bachromejew Iw. R.*, Pflüg. Arch. 1933, *231*, 426—454.
29. *Houssay B. A.*, *Marenzi A. D.* und *Gerschman R.*, C. R. Soc. Biol. 1937, *124*, 383 und 384.
30. *D'Silva J. L.*, J. of Phys. 1934, *80*, 7 P.; 1934, *82*, 393; 1936, *86*, 219; 1937, *90*, 303.

31. *Marenzi A. D.* und *Gerschman R.*, C. R. Soc. Biol. 1935, *112*, 509 und 1937, *124*, 382.
32. *Schwarz H.*, Arch. exp. Path. Pharmac. 1935, *177*, 628.
33. *Silvette H.*, *Britton S. W.* und *Kline R.*, Am. J. of Phys. 1938, *122*, 524.
34. *Briggs H.*, *Koechig D.* und *Weber C. J.*, J. Biol. Chem. 1923, *58*, 721.
35. *Harrop J. E.* und *Benedict E. M.*, J. of Biol. Chem. 1924. *59*, 683.
36. *Kerr S. E.*, J. of Biol. Chem. 1928, *78*, 35.
37. *Baumann E. J.* und *Kurland S.*, J. of Biol. Chem. 1926, *71*, 281.
38. *Kerr S. E.*, J. of Biol. Chem. 1926, *67*, 694.
39. *Hastings A. B.* und *Compere E. L.*, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1931, *28*, 376.
40. *Marañon G.*, *Collazo J. A.*, *Barbudo J.* und *Torres I.*, Arch. Med. Cir. 1934, *37*, 893.
41. *Zwemer R. L.* und *Sullivan R. C.*, Endocrinology 1934, *18*, 97.
42. *Truszkowski R.* und *Zwemer R. L.*, Bioch. J. 1936, *30/II*, 1345.
43. *Mc Kay E. M.*, *Bergman H. C.* und *Mc Kay L. L.*, Am. J. of Phys. 1937, *120*, 83.
44. *Winter C. A.*, *Gross E. G.* und *Ingram W. R.*, J. exp. Med. 1938, *67*, 251.
45. *Allers W. D.*, *Nilson H. W.* und *Kendall E. C.*, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1936, *11*, 283.
46. *Wilder R. M.*, *Snell*, *Kepler*, *Rynearson*, *Adams* und *Kendall*, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 1936, *11*, 273.
47. *Nilson H. W.*, Am. J. of Phys. 1937, *118*, 620.
48. *Truszkowski R.* und *Zwemer R. L.*, Science 1936, *83*, 558.
49. *Verzár F.*, „Die Funktion der Nebennierenrinde". Verlag Benno Schwabe, Basel, 1939.
50. *Cattel W.* und *Mc Keen*, XVI. Internat. Phys. Kongreß 1938, 275.
51. *Marenzi A. D.* und *Gerschman R.*, C. R. Soc. Biol. 1933, *113*, 475.
52. *Kramer B.* und *Tisdall F. F.*, J. of Biol. Chem. 1921, *46*, 339 und 467.
53. *Giemsa G.*, Bioch. Z. 1922, *132*, 488.
54. *Burian R.*, Pflüg. Arch. 1910, *136*, 741.
55. *Polány M.*, Bioch. Z. 1920, *104*, 250.
56. *Somogyi J. C.*, Verh. Schweiz. Physiol. 1939, 1. Juli, s. auch Helvetica Medica Acta, Febr. 1940.

Curriculum vitae.

Am 6. Januar 1915 wurde ich als Sohn des Redakteurs *Wilhelm Rothschild* in Rottweil a. N. geboren. Nach 4 Grundschuljahren und 9 Jahren an der Oberrealschule Rottweil legte ich daselbst im Frühjahr 1934 die Maturitätsprüfung ab. Meine ersten beiden Semester medizinischen Studiums belegte ich in Freiburg i. B. (Sommer 1934 und Winter 1934/35). Weitere 6 Semester, von 1935 bis 1938, hörte ich an der Universität Genua (Italien), wo ich auch die propaedeutischen Examina ablegte. Im Wintersemester 1938/39 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und verbrachte hier die letzten 3 Semester meines medizinischen Studiums.